

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 8 月 28 日 (28.08.2003)

PCT

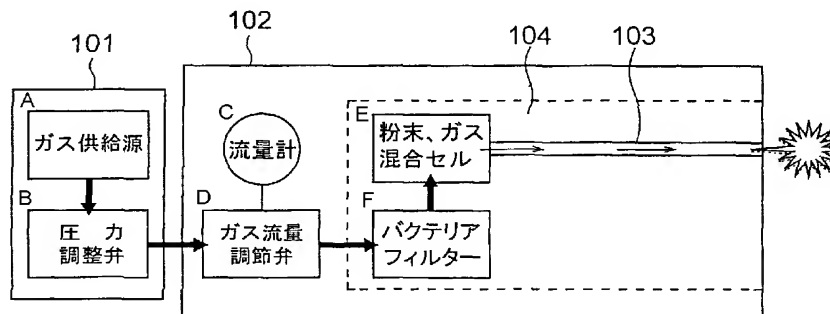
(10) 国際公開番号
WO 03/070110 A1

- (51) 国際特許分類: **A61B 17/11** (SUZUKI, Shigeki) [JP/JP]; 〒154-0001 東京都 世田谷区 池尻 4 丁目 2 2-1 3 パレ駒場 2 0 3 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/01693
- (22) 国際出願日: 2003 年 2 月 18 日 (18.02.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-42480 2002 年 2 月 20 日 (20.02.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ネクスト (NEW X-NATIONAL TECHNOLOGY K.K.) [JP/JP]; 〒150-0002 東京都 渋谷区 渋谷 3 丁目 1 8 番 4 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 茂樹
- (74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA, Osamu); 〒102-0072 東京都 千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 1 2 号 岩田ビル 7 階 草間特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[続葉有]

(54) Title: DRUG ADMINISTRATION METHOD

(54) 発明の名称: 薬剤投与方法



A...GAS SOURCE
B...PRESSURE-REGULATING VALVE
C...FLOW METER
D...GAS FLOW-CONTROLLING VALVE
E...CELL FOR MIXING POWDER WITH GAS
F...BACTERIA FILTER

(57) Abstract: A method of administering a drug whereby a fine drug powder can be accurately administered to a target site (in particular, a target site in the body cavity) via fluidization and spraying with a gas by using a microtube. Concerning the administration mode, in particular, the drug alone or a biopolymer is administered or the biopolymer is employed as a carrier in the above method. More specifically speaking, a method of administering a fine drug powder which comprises finely milling one or more types fine particles of the drug and/or the biopolymer, blending them each other, fluidizing the blend with a gas, then transporting the fluidized matter in a microtube by the gas stream and spraying the fine drug powder from the tip of the microtube toward the target site. Further, an administration method which comprises concentrically providing a capillary tube in the microtube, supplying an aqueous solution of the drug and/or the biopolymer from the capillary tube into the gas stream and then mixing it with other fine particles of the drug and/or the biopolymer under transportation by the gas.

[続葉有]



WO 03/070110 A1



(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI
特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

細管（マイクロチューブ）を使用することにより目的部位、特に体腔内の目的部位に、ガスによる流動化および噴射により、薬剤微粉末を的確に投与し得る投与方法、特に投与形態としては薬剤単体若しくはバイオポリマー自体、さらには当該バイオポリマーをキャリアとして使用した薬剤の投与方法である。

具体的には、薬剤および／またはバイオポリマーの微粒子の一種、もしくは複数種を微粉碎して配合し、ガスで流動化させ、細管内をガス流体により搬送させ、該細管の先端から微細薬剤粉体を目的部位へ噴霧させることを特徴とする薬剤微粉体の投与方法であり、さらに、細管内にさらに同軸状にキャピラリーチューブを設け、該キャピラリーチューブから薬剤および／またはバイオポリマーの水溶液をチューブ内のガス流に注入させ、ガス流動中の他の薬剤および／またはバイオポリマーの微粒子と混合して投与方法である。

明細書

薬剤投与方法

5 技術分野

本発明は、細管（マイクロチューブ）を使用してガスによる流動化および噴射を利用することにより、目的部位、特に体腔内の目的部位に、薬剤微細粉末を的確に投与し得る投与方法に関する。より詳細には、本発明は、薬剤単体もしくはバイオポリマー自体、さらには当該バイオポリマーをキャリアとして用いて薬剤を噴霧するか、あるいは複数の薬剤の微細粉体、溶液またはその組合せにより噴霧する薬剤ならびにバイオポリマーの投与方法に関する。

背景技術

従来から、酸化セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、コラーゲン等の生体適合性を有する多糖類やタンパク質等のバイオポリマーが、種々の目的に応じて使用されてきている。例えば、特開平 9-328432 号公報には、止血材としてキチンを噴射剤と共に充填したスプレー剤が、また、特開 2000-186048 号公報には、ポリカチオン性物質の粉末およびポリアニオン性物質の粉末からなる止血材が開示され、特開平 7-155377 号公報には、止血材等の粉末微粒子を体腔内へ噴霧する散粉器および散粉用ノズルが開示されている。さらに、例えば、米国特許第 4657548 号、米国特許第 5582591 号、米国特許第 6365187 号、米国特許第 6372718 号、米国特許第 6403570 号、米国特許公開第 20010000142A1 号ならびに米国特許公開 20010006957A1 号には、生体粘着性を有するもの、あるいは止血材としての種々のバイオポリマーが開示されている。これらのバイオポリマーは、止血作用あるいは癒着防止作用を有するため、外科的手術時の手術部位、あるいは創傷部位に適用され、止血、癒着防止、ケロイド防止、創傷治

癒、傷口の接着またはシーリングのため等に用いられてきている。

しかしながら、これらのバイオポリマーの適用形態は、それぞれの使用目的に応じて異なっており、繊維シート状物、フィルム状物、顆粒状物あるいはゲル状物として開発されてきているものである。したがってその適用も、それぞれの使用目的に応じて制限があり、広く一般的に止血・癒着防止には適用し得るものではない。5

特にこれらのバイオポリマーの適用目的部位は、その大きさ、形状、適用位置などが千差万別であり、極めて変化に富んだものとなっている。したがって、バイオポリマーを目的位置に的確に貼り付けたり、留置させたりすることは困難なものであり、特に体腔内や経内視鏡手術を行った後の術部の止血、癒着防止のためにこれらのバイオポリマーを適用することは、ほとんど不可能なものであるといえる。10

そこで本発明者は、これらのバイオポリマーを適用部位の大きさ、形状、位置に関係なく、的確に付着、留置し得る技術を開発するべく検討を行い、その結果バイオポリマーをガスの噴射力で流動し得る極めて微細な微粒子とし、この微粒子をガスの噴射により体腔内や経内視鏡手術を行った後の術部へ噴霧させることで極めて簡便に目的とする部位へ適用し得ることを見だし、先に、止血、癒着防止、ケロイド防止、創傷治癒、接着またはシーリング等を簡便に行い得るバイオポリマーの微細粒子を提供している（特願2001-259212号明細書）。15

ところで、外科的手術により組織切除後の切離面、もしくは粘膜表面については、その治癒を行うための有効な薬剤の投与方法は存在しなかった。特に経口投与、注射投与は全身投与であり、投与した薬剤の目的疾患部位における薬物濃度は低いものであるため、薬効を上げようすると投与量が多くなり、副作用発現の機会が増える欠点がある。20

そのため、目的疾患部位へのみ薬剤を有効に到達させ、薬効を発現させる技術が近年ターゲッティング療法として注目を浴びてきているが、外科的手術により組織切除後の体内の切離面、粘膜表面について、薬剤を的確に直接投与する手段25

はいまだ開発されていないのが現状である。

そこで発明者は、先に提案しているバイオポリマーの微細粒子のガスによる流動化、および噴霧化をさらに発展させて、バイオポリマーのみならず、薬剤をガスによる流動化および噴霧化技術によって、体腔内であっても薬剤投与部位である創傷面等に対し、的確に接着、固定し得ることを見だし、本発明を完成させるに至った。

したがって、本発明は上記の現状に鑑み、細管（マイクロチューブ）を使用することにより目的部位、特に体腔内の目的部位にガスによる流動化および噴射により、薬剤微粉末を的確に投与し得る投与方法、特に薬剤としてバイオポリマー自体、さらには当該バイオポリマーをキャリアとして用いた薬剤の投与方法を提供することを課題とする。すなわち、薬剤、バイオポリマーを、適用部位の大きさ、形状、その位置に関係なく適用することができ、その結果目的とする止血、癒着防止、ケロイド防止、創傷治癒、接着またはシーリング等を簡便に行い得る薬剤、バイオポリマーの投与方法を提供することを課題とする。

15

発明の開示

かかる課題を解決するための請求の範囲第1項に記載する本発明の一つの態様は、薬剤を平均粒子径 $100\ \mu\text{m}$ 以下に微粉碎してガスによる流動性をもたせると共に、微細粉体／ガスの均一流体を調製し、ガス流によりマイクロチューブ内を搬送させ、該マイクロチューブの先端から薬剤微細粉体を、その噴霧量を調整可能に目的部位へ噴霧することを特徴とする薬剤微細粉体の投与方法である。

また、請求の範囲第2項に記載する本発明の別の態様は、バイオポリマーの微細粒子の一種、もしくは複数種を配合してガスで流動化し、バイオポリマー／ガスの均一流体を調製し、ガス流によりマイクロチューブ内を搬送させ、該マイクロチューブの先端からバイオポリマーの微細粒子を目的部位に噴霧することにより損傷部の止血、シーリング、臓器の癒着防止および創傷治癒を行うためのバイオポリマーの投与方法である。

25

すなわち、本発明の投与方法により、薬剤、バイオポリマーを微粉碎し粉末単位重量を軽くした上で、キャリアガスにより流動化させ、マイクロチューブ内を搬送させ、当該マイクロチューブの先端より薬剤、バイオポリマーの微粒子を噴射することにより、従来投与不可能であった体内深部に対して、体表面より狭い空間を通じて遠い目的位置の目的部位へ薬剤、バイオポリマーを的確に投与することができるのである。これまで、止血、シーリング、組織の癒着防止および創傷治癒等のために種々のバイオポリマーが使用されている。その種類や、使用する複数のバイオポリマーの配合割合は、治療目的によって種々異なり、また投与量も異なる。しかしながら本発明方法によれば、的確にこれらのバイオポリマーを投与しうる利点を有しているのである。

本発明の投与方法にあつては、薬剤の微粉末は、バイオポリマーの微粒子を薬剤担体キャリアとして使用し、混合して目的部位へガスによる流体力学を利用することにより投与することもできる。したがって、請求の範囲第3項に記載する本発明のまた別の態様は、目的部位へ薬剤の固着性を向上させるために、生体吸収性バイオポリマーの微細粒子をキャリアとして微細薬剤粉体と混合し、ガスで流動化させた流動化粉体をガス流によりマイクロチューブ内を搬送させ、該マイクロチューブの先端からバイオポリマーと微細薬剤粉体との混合粉体を目的部位に噴霧することにより損傷部の止血、シーリング、臓器の癒着防止および創傷治癒を行うためのバイオポリマーの投与方法でもある。

本発明の投与方法にあつては、投与する微粒子粉体を再現性の高い濃度で流動化させ、かつガスによる流動性を上げるためには、微粒子粉体とガスを混合する容器を振動することで効率よく実施できることが判明した。したがって、請求の範囲第4項に記載の本発明は、請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかに記載の発明において、微細薬剤粉体／ガスの均一流体、バイオポリマー／ガスの均一流体、またはバイオポリマーをキャリアとした微細薬剤粉体／ガスの均一流体の調製を、微細薬剤粉体またはバイオポリマーとガスを混合する混合容器を振動することにより行う投与方法である。かかる振動は、例えば、横揺れ振動、回転振

動、超音波振動等で行うことができる。

さらに本発明の投与方法にあつては、マイクロチューブの先端から噴霧させる微粒子粉体を、流動化粉体濃度とガス流量を調整することにより、定量性をもって目的部位へ噴霧させることが可能である。したがって請求の範囲第5項に記載

5 の本発明は、請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかに記載の発明において、マイクロチューブ先端から噴霧する微細薬物粉体またはバイオポリマーの噴霧量の調整を、流動化粉体の粉体濃度とガス流との調整とにより行う投与方法である。

また本発明の投与方法にあつては、投与する薬剤またはバイオポリマーが溶液状である場合には、マイクロチューブ内に設けたキャピラリー（細径）チューブ
10 を通じてマイクロチューブ内に当該溶液を注入することにより、その溶液の滴液がガス流によりマイクロチューブの内壁に付着・脱離を繰り返し、微細化され、マイクロチューブ先端から噴霧することにより目的部位への投与が的確に行えるものでもある。したがって、請求の範囲第6項に記載の本発明は、請求の範囲第1項ないし第5項のいずれかに記載の発明において、マイクロチューブ内にさら
15 に同軸状に小径チューブを設け、該小径チューブから生理食塩水、輸液もしくは薬剤および／またはバイオポリマーの水溶液を小径チューブ内のガス流に注入させ、マイクロチューブ内の流動ガス中の薬剤および／またはバイオポリマー微細粒子と混合して噴霧する投与方法である。

一方、上記とは逆に、マイクロチューブ内にさらに同軸状に小径チューブを設
20 け、該小径チューブからガスで流動化した微細粉体を搬送させ、外筒チューブ（マイクロチューブ）と内筒チューブ（小径チューブ）の隙間に薬剤、バイオポリマー等の水溶液を搬送させ、当該水溶液をマイクロチューブ出口付近混合させ噴霧することにより目的部位への投与が的確に行える。したがって、請求の範囲第7項に記載の本発明は、請求の範囲第1項ないし第5項のいずれかに記載の発明に
25 において、マイクロチューブ内にさらに同軸状に小径チューブを設け、該小径チューブ内をガス流により薬剤微細粉体を搬送させ、外筒チューブと内筒チューブの隙間に生理食塩水、輸液もしくは薬剤および／またはバイオポリマーの水溶液を

搬送し、マイクロチューブの先端部において両者を混合させ噴霧する投与方法である。

さらに、請求の範囲第 8 項に記載の本発明は、ガスで流動化する薬剤に徐放性をもたせ、薬効成分の放出を遅延させる請求の範囲第 1 項ないし第 7 項のいずれかに記載の投与方法であり、請求の範囲第 9 項に記載の本発明は、かかる薬効成分の放出の遅延を、ガスで流動化する薬剤をマイクロカプセル化するか、噴霧造粒あるいは凍結乾燥粉碎造粒させることにより行う投与方法である。

また、請求の範囲第 10 項に記載の本発明のさらに別の態様は、薬剤微細粉体の流動化、およびバイオポリマー微粒子粉体の流動化を別々の容器で行い、それぞれの微細粉体をマイクロチューブ内のガス流により搬送させ、該マイクロチューブの先端から目的部位へ噴霧させるにあたって、第一段階で薬剤微細粉体を噴霧し、次いで第二段階でバイオポリマーの微粒子を噴霧させて目的部位における薬剤成分層を被覆し、薬剤の目的部位以外への拡散、流出を防止した投与方法である。

すなわち、本発明によれば、ガスによる流体力学を利用して目的部位へ薬剤微細粉体を噴霧適用させておき、その薬剤付着面をさらにバイオポリマーの微粒子により被覆することにより、薬剤微粉末が目的部位以外へ流出、拡散することを確実に防止することができる。

さらにまた、請求の範囲第 11 項に記載する本発明の別の態様は、2 種類のそれぞれ異なる成分を含有する容器をそれぞれマイクロチューブに直列的に接続し、該マイクロチューブの先端から目的部位へ噴霧させるにあたって、噴霧前半ではマイクロチューブ先端部近くに接続した容器中の成分が多く噴霧され、噴霧後半ではガス流入部側に接続した容器中の成分が多く噴霧され、各成分濃度がグラジエント的に変化して噴霧される薬剤の投与方法である。

すなわち、かかる本発明方法によれば、投与部位に噴霧して覆う被覆層を、投与部内側から外側に対して成分濃度を自動的に傾斜勾配として作成することができる。例えば、損傷面に近い内層には、損傷治癒を促進する成分を高い濃度で被

覆し、外層にはシール性の優れたバイオポリマーを被覆することができる。かかる被覆は、例えば、2つの微粒粉体ガスの容器、あるいは2つの水溶液容器を直列的に連結して、噴霧口から遠い容器からの成分が近くの容器に移動し、2つの成分が徐々に混合しながら、濃度勾配を持ち噴霧することで達成される。

- 5 さらに本発明にあっては、複数のバイオポリマー、特に水に溶解して粘稠性を示すか、あるいは凝固する2種類のバイオポリマーを投与することも可能であり、かかる場合においては、一方を微粒子状とし他方を溶液状として、あるいはその両者を溶液状として、目的部位へ投与することも可能である。したがって、請求の範囲第12項に記載の本発明は、さらにまた別の態様として、水に溶解して粘
- 10 稠性を示すかあるいは凝固する2種類のバイオポリマーを使用し、一方を微細粒子粉体とし他方を溶液状として、あるいはその両者を溶液状としてマイクロチューブ内をガスにより個別に搬送させ、該マイクロチューブの先端において両者が混合され目的部位に噴霧されるバイオポリマーの投与方法でもある。

- この場合において、2種類のバイオポリマーがアニオン性バイオポリマーおよびカチオン性バイオポリマーであれば、両者は溶液状態で結合すると、単独成分とは全く異なる物性と生体結合性を発揮し、特にその粘土の増大は顕著なものである。したがって、バイオポリマーの両者の結合物は、その高い粘度のゆえにマイクロチューブ内を搬送させることは困難なものであるが、一方を微粒子粉体としてガス流により搬送するか、あるいは両者を溶液状としてガス流により搬送し、
- 20 噴霧時に混合することで、付着性の良好な高粘度のゲル状物を目的部位へ噴霧することが可能となる。

- したがって、請求の範囲第13項に記載する本発明は、請求の範囲第12項に記載の発明において、2種類のバイオポリマーが、アニオン性バイオポリマーおよびカチオン性バイオポリマーの2種類のバイオポリマーであるバイオポリマー
- 25 の投与方法であり、さらに請求の範囲第14項に記載の本発明は、バイオポリマーが、合成ポリマー、多糖類、ペプチド類、蛋白類であるバイオポリマーの投与方法である。

より具体的な請求の範囲第 15 項に記載の本発明は、マイクロチューブ内にさらに同軸状に 2 本のキャピラリーチューブを設け、フィブリノーゲン単独あるいは他の凝固因子との配合液を一方のキャピラリーチューブから、トロンビン単独あるいは塩化カルシウムとの配合溶液を他方のキャピラリーチューブからマイクロチューブ内のガス流中に射出させ、双方の溶液を混合しながら、該マイクロチューブ先端から目的部位へスプレーすることを特徴とする創傷面の止血、シールを行うための薬剤の投与方法である。

この場合にあつて、さらに具体的な請求の範囲第 16 項に記載する本発明は、フィブリノーゲンを主成分とする粉末の単独もしくはそれとバイオポリマーとの混合微細粉体と、トロンビンを主成分とする水溶液を用い、目的部位へスプレー

10 することを特徴とする創傷面の止血、シールを行うための薬剤の投与方法である。
フィブリノーゲンを主成分とする粉末としては、例えば、フィブリン、凝固因子 X I I I、フィブロンネクチン、アプロチニン等を含有する粉末であり、トロンビン

15 主成分とする粉末としては、トロンビンと塩化カルシウムとの配合粉末が挙げられる。
さらにまた、請求の範囲第 17 項に記載の本発明は、請求の範囲第 1 項ないし第 16 項に記載の投与方法において使用される流動化マトリックス微粒子粉体であり、具体的には、薬剤をバイオポリマーとクーロン力、水素結合力、疎水性結合力からなる分子間相互作用により溶液中で結合させ、乾燥後に低温で粉碎し、

20 徐放性を有する薬剤としての流動化マトリックス微粒子粉体である。この場合にあつては、当該マトリックスの性質を利用して薬剤の持効性を確保することができる。
ところで、イオン荷電の異なるバイオポリマーを混合すると、混合物はそのイオン結合により新しい物性を持つようになり、粘度の増加、あるいは溶解性の減少は著しいものとなる。したがって、一方の荷電ポリマーに反対の荷電を持つ薬剤を混合、あるいは製剤加工するか、または化学結合させた粉体をガスと共に流動化させ、逆荷電のバイオポリマー溶液と共に混合噴射すると、難溶解性、難分

散性のゲル、半固形物が作成でき、薬剤投与目的部に持効性をもたせ、被覆することが可能となる。また、その物性は止血、シーリング癒着防止、創傷治癒剤としての機能的性質を備えているものとなる。

したがって、請求の範囲第18項に記載の本発明は、請求の範囲第17項に記載の薬剤とバイオポリマーのマトリックス微粒子粉体に対して反対のイオン電荷を有するバイオポリマーを微粒子粉体状態もしくは溶液状態で該マイクロチューブ先端から目的部位へスプレー創傷面の止血、シールを行うための薬剤の投与方法である。

さらに、本発明の投与方法により、整形外科で骨の治療に用いる接着剤、充填剤を噴霧投与することが可能である。これらの整形外科で骨の治療に用いる接着剤、充填剤は、一般的には、粉剤と液剤をヘラで混合して目的部へ摺り込むようにして投与するので、内部に荷重がかかると同時に均一な表面を作るのが難しいものである。しかしながら本発明の投与方法によれば、流動化させ噴霧投与するため、繊細さが要求される頭骸骨の大きな欠損部や、癌摘出手術による骨の欠損部に的確に投与することができ、したがって、術野が狭くとも容易に代用骨を成型させることができる。

したがって請求の範囲第19項に記載の本発明は、請求の範囲第2項ないし第7項のいずれかに記載の発明において、バイオポリマーが骨セメントあるいは人工骨補填物であるリン酸カルシウム系粉末、ハイドロキシアパタイト系粉末またはガラス系材料の粉末であり、リン酸カルシウム系粉末またはハイドロキシアパタイト系粉末と液剤の混合溶液、あるいはガラス系材料と酸性水溶液の混合溶液を該マイクロチューブ先端から噴霧し、目的部位で代用骨を成形させるための投与方法である。

25 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の投与方法を、基本的な模式図として示した図である。

第2図は、マイクロチューブ内に、同軸状の1本のキャピラリーチューブを設

けたマイクロチューブの模式的な構造を示す図である。

第3図は、マイクロチューブ内に、同軸状の2本のキャピラリーチューブを設けたマイクロチューブの模式的な構造を示す図である。

第4図は、実施例1に使用した粉体ガスジェット噴霧装置を模式的に示した図である。

第5図は、実施例2に使用した粉体ガスジェット噴霧装置を模式的に示した図である。

第6図は、実施例3に使用した粉体ガスジェット噴霧装置を模式的に示した図である。

第7図は、実施例4に使用した2本のエアゾールを用いた、ガスジェット噴霧装置の模式的な斜視図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を、さらに詳細に説明していく。

本発明で使用するバイオポリマーとは、ひとつには、いわゆる生体適合性を有する高分子をいい、そのようなバイオポリマーとしては、止血、癒着防止、ケロイド防止、創傷治癒、傷口の接着、シーリング等の作用を有するポリマーである限り特に限定されるものではない。具体的にはカルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、酸化セルロース、アガロース、キチン、キトサン、ヒアルロン酸、デンプン、グリコーゲン、アルギネート、ペクチン、デキストラン、コンドロイチン硫酸、ゼラチン、コラーゲン等を挙げることができ、これらのバイオポリマーは一種または二種以上のものを使用することができる。

また、バイオポリマーとして生体吸収性を有する化合物を挙げることができ、そのような生体吸収性材料としては、ポリ乳酸、乳酸エチレングリコール共重合体、コラーゲン、アガロース、ポリビニルアルコール、フィブリンゲル、ゼラチン、キチン、キトサン、酸化セルロース、カルボキシメチルセルロース、ペクチン、デンプン、デキストラン、アガロース、アルギン酸、コンドロイチン、コン

ドロイチン硫酸、フコース、カラギーナン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリグリコール酸、乳酸カプロラクトン共重合体、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ハイドロキシアパタイト等をあげることができる。

さらに、本発明で投与することができる薬剤としては、種々の薬剤を挙げることができるが、なかでも、殺菌剤、抗生物質、止血剤、抗癌剤、消炎剤を始めとする低分子量の医薬品、細胞増殖因子、細胞増殖抑制因子、神経栄養因子等のペプチド、蛋白製剤、また各種抗体製剤、遺伝子治療に使用される遺伝子を含むベクター（アデノウイルス、レトロウイルス、リポソーム、ハイドロゲル等）またはネイキッドDNA等をあげることができる。

これらの薬剤は、微粉末として、あるいは水溶液として本発明の投与方法により投与することができる。そのなかでもバイオポリマーと共に微粉末として投与する場合には、バイオポリマーとの等電点が解離している場合には、イオン結合等を行うことにより、薬物の付着性の向上と、薬物のバイオポリマーからの放出性を抑え、持効性をもたせることができる。したがって、投与する薬剤の種類に合わせ、使用するバイオポリマーの種類を適宜選択することもできる利点を有している。

なお、使用する薬物にあっては、その持効性を確保するためには、前もって荷電をもつ薬物を異なる荷電を持つバイオポリマーと水溶液中でイオン結合させ、凍結乾燥などを行い、その後微粉碎して一体化した粉末を本発明の投与方法により投与することもできる。

さらに持効性をもたせる手段としては、投与する薬剤をマイクロカプセル化して微細粒子となし、この微細粒子を単独で、あるいはバイオポリマーと共に本発明の投与方法により投与することもできる。

本発明の投与方法は、基本的には、ガスの流れによりそのキャリアガスに投与する薬剤および／またはバイオポリマーを流動化させ、マイクロチューブ内を搬送させ、当該マイクロチューブの先端より薬剤および／またはバイオポリマーの微粒子を噴射することにより、目的部位へ薬剤、バイオポリマーを的確に投与す

るものである。したがって、薬剤および／またはキャリアガスにより流動化する程度の微粒子であることが好ましい。そのような微粒子としては、粒度分布においてそのほぼ80%が粒子径100 μ mまでの範囲内にあり、かつ平均粒子径が50 μ m以下である微細粒子とするのがよい。

- 5 なお、本発明の投与方法においては、投与される薬剤および／またはバイオポリマーは微細粒子状のものに限られるものではなく、溶液状のものであっても本発明の投与方法により投与し得ることはいうまでもない。

- 10 本発明において使用するキャリアガスとしては、種々のガスが挙げられるが、安全性、利便性の面からみれば、炭酸ガスあるいは窒素ガスを使用するのが望ましい。噴射ガスとして、病院内のガス配管設備を使用するのが望ましい。

- 15 本発明の投与方法においては、薬剤および／またはバイオポリマーの流動化は、ガスと微粉体の混合セルで行うのがよい。また、液体をガスで流動化させた微粉末と混合するには、マイクロチューブ内にキャピラリーチューブにより液体を注入し、粉体と液体を接触、混合させ行うことができる。マイクロチューブ内を流動するガスの流量は、マイクロチューブの先端から薬剤等が噴霧し得るに十分なガス量を流動させればよく、かかるガスの流量を設定した後、例えば、バクテリアフィルターを通して細菌等を取除き、粉末混合セル内で粉末を流動化し、さらにマイクロチューブ内を通じて微細粒子の薬剤および／またはバイオポリマーが搬送され、マイクロチューブの先端から薬剤等が噴霧され、目的とする投与部位、
20 特に生体内の投与部位に噴霧されることとなる。

以下に、本発明の投与方法を、基本的な模式図として示した第1図により、より詳細に説明する。

- 25 第1図は、本発明の投与方法に関して、その基本を模式的に示したものである。
すなわち、外部設備（101）としてのガス供給源から炭酸ガスあるいは窒素ガス等の流動ガスは、圧力調整弁により圧力調整したのち、装置部分（102）のガス流量調節弁および流量計で流量調整を行い、バクテリアフィルターによりガ

スに含まれている細菌等を除去した後、薬剤および／またはバイオポリマーの流動化が行われる粉末、ガス混合セルに供給される。

この混合セルにおける薬剤および／またはバイオポリマーの流動化は、好ましくは横揺れ振盪器、回転振盪器または超音波振盪器を有する定量混合器である混合セルで行われ、該定量混合器（混合セル）内部において薬剤および／またはバイオポリマーの粉体がガスにより均一に混合され、流動化される。ガスにより流動化された混合粉体は、次いでマイクロチューブ（103）内をガスにより搬送され、マイクロチューブ（103）先端から噴霧されるのである。この場合において、装置部分（102）のバクテリアフィルター混合セル—マイクロチューブ部分は、ディスポーザブル部分（104）として、投与目的に応じた薬剤および／またはバイオポリマーの種類により簡便な取替えが可能とすることもできる。

上記の投与方法により投与する薬剤および／またはバイオポリマーが溶液の場合にあっては、マイクロチューブ（103）内に同軸状のキャピラリーチューブ（104）を設け、当該キャピラリーチューブの先端からマイクロチューブ内のガス流中（図中矢印）へ液体状の薬剤および／またはバイオポリマーを注入すると、ガス流により液体が分散されて霧状となり、マイクロチューブ先端から噴霧され、目的部位へ噴霧することができる。その場合に使用し得る当該マイクロチューブの模式的な構造を、第2図として示した。

また、薬剤および／またはバイオポリマーの2種類以上の液体同士を混合して本発明の投与方法により投与することもできる。その場合には、マイクロチューブ（103）内に、必要に応じて2本以上のキャピラリーチューブ（105, 106）を同軸状に設置し、そのキャピラリーチューブの先端から個々の薬剤および／またはバイオポリマーの溶液をマイクロチューブ内のガス流（図中矢印）に注入し、噴霧化し、マイクロチューブ先端から噴霧させることができる。かかる模式的なマイクロチューブの構造を第3図として示した。

なお、本発明の投与方法の一変形として、流動ガスの供給源に小型のポンプを使用することもできる。さらにエアゾールとしマイクロチューブを接続させ、当

該マイクロチューブにさらにキャピラリーチューブを組合せ、小型化あるいはディスプレイザブルとして応用することも可能である。この場合にあっては、2個のエアゾールを組合せノズルにより連結して2種類の薬剤および／またはバイオポリマーをそれぞれ別々のエアゾールから同時に噴射し、連結部で混合し、1本になったマイクロチューブの先端から薬剤および／またはバイオポリマーを噴霧することもできる。

実施例

以下に本発明を、実施例によりさらに詳細に説明する。

10 実施例 1 :

第4図に本実施例1に使用した粉体ガスジェット噴霧装置の模式図を示した。

本装置は、例えば、炭酸ガスボンベあるいは病院内の炭酸ガス配管等のガス供給源(1)から炭酸ガスを圧力調整弁(2)により圧力調整した後、装置(110)内でガス流量弁(3)および流量計(4)によりガスの流量調整を行い、バクテリアフィルター(5)によりガスに含まれている細菌を除去する。ガスと薬剤および／またはバイオポリマーの粉体を、振盪器(6)を有する定量混合器(7)にて粉体を流動化させ、次いでマイクロチューブ(8)内をガスにより搬送し、マイクロチューブ先端から噴霧できるようにしてある。

薬剤として消炎酵素剤である塩化リゾチームの微粉末を、バイオポリマーとして止血、癒着防止効果のあるカルボキシメチルセルロースと共に、1:20の重量比で混合した後、流動化を行い、マイクロチューブの先端より、外科手術後の組織切離面へ噴霧・塗布を行う。これにより、組織切離面の止血、消炎、癒着防止を図ることができる。

25 実施例 2 :

第5図に本実施例2に使用した粉体ガスジェット噴霧装置の模式図を示した。

なお図中の符号は、第4図と同一の意味を有する。

本装置は、実施例 1 と同様に、炭酸ガスポンプあるいは病院内の炭酸ガス配管等のガス供給源（１）から炭酸ガスを圧力調整弁（２）により圧力調整した後、装置内のガス流量弁（３）および流量計（４）によりガスの流量調整を行い、バクテリアフィルター（５）によりガスに含まれている細菌を除去する。ガスと薬剤および／またはバイオポリマーの粉体を、振盪器（６）を有する定量混合器（７）にて粉体を流動化させ、次いでマイクロチューブ（８）内をガスにより搬送し、マイクロチューブ先端から噴霧できるようにしてあると共に、さらに、マイクロチューブ（８）内に、例えば第 2 図に示したようにキャピラリーチューブ（図示せず）を設置し、液体容器（９）から薬剤および／またはバイオポリマーの溶液をポンプ（１０）を介して注入するようにしてある。

バイオポリマーとしてカルボキシメチルセルロース 10 g を粉体－ガス混合セル中に入れる。10 % カチオン化セルロース水溶液 7 ml をポンプ（１０）に繋がった液体容器（９）中に入れ、粉体別の箇所を流動化し、マイクロチューブ（８）内においてキャピラリーチューブよりカチオン化セルロース溶液の注入を行い、混合し、マイクロチューブ先端より混合物を外科手術後の組織切離面へ噴霧・塗布を行う。これら 2 成分は、混合と同時に互いに結合を始め、粘稠性を発揮し、組織切離面に強固に付着し、溶けなくなることより、体液により分散することがなく、良好なシーリング効果を発揮して、止血、癒着防止、創傷治癒を図ることができる。

20

実施例 3 :

第 6 図に本実施例 3 に使用した粉体ガスジェット噴霧装置の模式図を示した。なお図中の符号は、第 4 図および第 5 図と同一の意味を有する。

本装置は、実施例 1、2 と同様に、炭酸ガスポンプあるいは病院内の炭酸ガス配管等のガス供給源（１）から炭酸ガスを圧力調整弁（２）により圧力調整した後、装置内のガス流量弁（３）および流量計（４）によりガスの流量調整を行い、バクテリアフィルター（５）によりガスに含まれている細菌を除去する。次いで

25

マイクロチューブ（８）内を流体として搬送し、マイクロチューブ先端から噴霧できるようにしてあると共に、更に、マイクロチューブに例えば図３に示したように２本のキャピラリーチューブ（図示せず）を設置し、液体容器（９ a, ９ b）から薬剤および／またはバイオポリマーの溶液をそれぞれポンプ（１０ a, １０ b）介して注入するようにしてある。

外科用のシール剤としてフィブリノーゲン１０％水溶液５m l と、トロンビン２５００単位水溶液５m l を別々の容器（９ a, ９ b）に入れ、当該容器からキャピラリーチューブを介してポンプ（１０ a, １０ b）によりマイクロチューブ内に注入を行い、ガスと混合し、霧状となし、マイクロチューブ先端よりフィブリノーゲンおよびトロンビンの混合物を目的部位に噴霧する。これにより創傷面に生ずるフィブリンを、止血、シール剤として用いることができる。

実施例４：

第７図に、本実施例に使用した２本のエアゾールを用いた、ガスジェット噴霧装置の模式的な正面図を示した。本実施例では、流動ガスの供給源に複数（本実施例では２本）の小型ボンベであるエアゾール（２０ a, ２０ b）を使用し、２個のエアゾール容器にマイクロチューブ（２１ a, ２１ b）を接続させ、当該マイクロチューブ連結させ、１本になったマイクロチューブ（２２）の先端から薬剤および／またはバイオポリマーを噴霧するようにしてある。なお、エアゾールへのマイクロチューブの接続は、好ましくは、プッシュダウンバルブのついた２本のエアゾール容器を、熱収縮性チューブを連結一体化させた２連アクチュエーターを取り付けることにより行うのがよい。

フィブリノーゲンの１０％水溶液１０m L と、トロンビン２５００単位水溶液５m L を、それぞれ１０m L 容量のエアゾール容器に原液として充填し、さらに噴射剤として窒素ガスを４k g / c m²の圧力で充填した。エアゾール容器のプッシュダウンボタンを押し下げることにより、それぞれのエアゾール容器からフィブリノーゲン含有水溶液およびトロンビン含有水溶液が射出され、アクチュエ

ーターで混合され、マイクロチューブ内を霧状の流体として搬送され、マイクロチューブ先端より止血すべき目的部位へ噴霧された。

産業上の利用可能性

- 5 以上記載のように、本発明により細管（マイクロチューブ）を使用することにより目的部位、特に体腔内の目的部位にガスによる流動化および噴射により、薬剤微粉末を的確に投与し得る投与方法、特に薬剤としてバイオポリマー自体、さらには当該バイオポリマーをキャリアとして用いた薬剤の投与方法が提供される。すなわち、本発明の投与方法により、薬剤、バイオポリマーを適用部位の大きさ、
- 10 形状、その位置に関係なく適用することができ、その結果、目的とする止血、癒着防止、ケロイド防止、創傷治癒、接着またはシーリング等を簡便に行い得る利点を有する。

- 特に本発明の投与方法は、薬剤、バイオポリマーを微粉碎し粉末単位重量を軽くした上で、キャリアガスにより流動化させ、マイクロチューブ内を搬送させ、
- 15 当該マイクロチューブの先端より薬剤、バイオポリマーの微粒子を噴射することにより、従来投与不可能であった体内深部に対して、体表面より狭い空間を通じて遠い目的位置の目的部位へ薬剤、バイオポリマーを的確に投与することができる利点を有するのである。

- また本発明は、バイオポリマーの微粒子をキャリアとし、薬剤微粉末と混合してガスで流動化させ、マイクロチューブ内をガスにより搬送させ、該マイクロチューブの先端からバイオポリマーと薬剤の混合微粉末を、薬剤単体よりも固着性を向上させるために目的部位へ噴霧させることを特徴とする投与方法であり、これにより、薬剤の微粉末は、バイオポリマーの微粒子を薬剤担持キャリアとして使用し、混合して目的部位へガスの流体力、噴霧力により投与することもできる
- 20 利点を有する。
- 25 利点を有する。

さらにまた、本発明の投与方法により、薬剤の微粉碎流動化およびバイオポリマーの微粒子の流動化を別々の容器で行い、それぞれの微粉末をマイクロチュー

ブ内のガスにより搬送させ、該マイクロチューブの先端から微細薬剤粉体を目的部位へ噴霧させた後、その上にバイオポリマーの微粒子を噴霧して被覆することができ、これにより薬剤微粉末の目的部位以外への拡散を防止し得る利点を有する。

- 5 さらに本発明により、複数のバイオポリマー、特に水に溶解して粘調性示すか、あるいは凝固する２種類のバイオポリマーを投与することも可能であり、かかる場合においては、一方を微粒子状とし他方を溶液状として、あるいはその両者を溶液状として、目的部位へ投与することもできる利点を有する。

請求の範囲

1. 薬剤を平均粒子径 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下に微粉碎してガスによる流動性をもたせると共に、微細粉体／ガスの均一流体を調製し、ガス流によりマイクロチューブ内を搬送させ、該マイクロチューブの先端から薬剤微細粉体を、その噴霧量を調整可能に目的部位へ噴霧することを特徴とする薬剤微細粉体の投与方法。
2. バイオポリマーの微細粒子の一種、もしくは複数種を配合してガスで流動化し、バイオポリマー／ガスの均一流体を調整し、ガス流によりマイクロチューブ内を搬送させ、該マイクロチューブの先端からバイオポリマーの微細粒子を目的部位に噴霧することにより損傷部の止血、シーリング、臓器の癒着防止および創傷治癒を行うためのバイオポリマーの投与方法。
3. 目的部位へ薬剤の固着性を向上させるために、生体吸収性バイオポリマーの微細粒子をキャリアとして微細薬剤粉体と混合し、ガスで流動化させた流動化粉体をガス流によりマイクロチューブ内を搬送させ、該マイクロチューブの先端からバイオポリマーと微細薬剤粉体との混合粉体を目的部位に噴霧することにより損傷部の止血、シーリング、臓器の癒着防止および創傷治癒を行うためのバイオポリマーの投与方法。
4. 微細薬剤粉体／ガスの均一流体、バイオポリマー／ガスの均一流体、またはバイオポリマーをキャリアとした微細薬剤粉体／ガスの均一流体の調製を、微細薬剤粉体またはバイオポリマーとガスを混合する混合容器を振動することにより行う請求の範囲第1ないし3項のいずれかに記載の投与方法。
5. マイクロチューブ先端から噴霧する微細薬物粉体またはバイオポリマーの噴霧量の調整を、流動化粉体の粉体濃度とガス流との調整とにより行う請求の範囲第1ないし3項のいずれかに記載の投与方法。
6. マイクロチューブ内にさらに同軸状に小径チューブを設け、該小径チューブから生理食塩水、輸液もしくは薬剤および／またはバイオポリマーの水溶液を小径チューブ内のガス流に注入させ、マイクロチューブ内の流動ガス中の薬剤

および／またはバイオポリマー微細粒子と混合して噴霧する請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の投与方法。

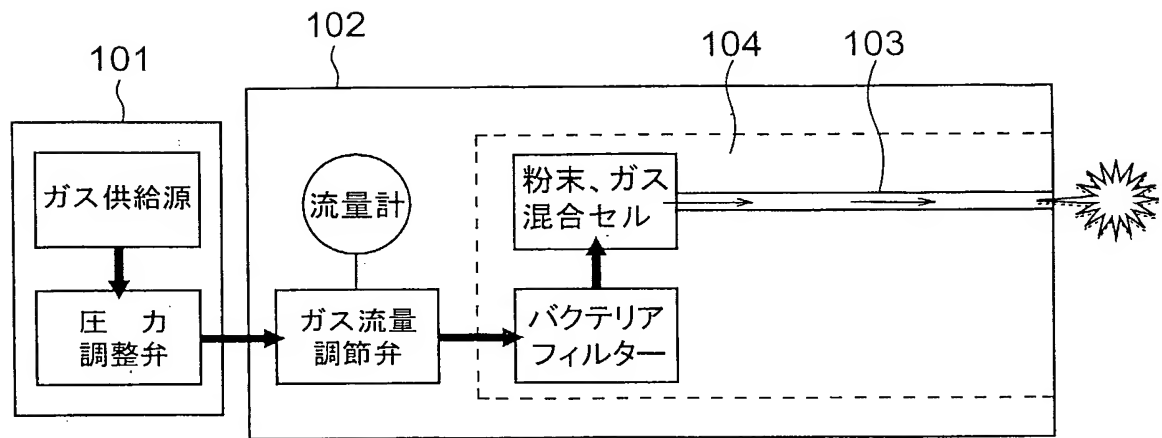
7. マイクロチューブ内にさらに同軸状に小径チューブを設け、該小径チューブ内をガス流により薬剤微細粉体を搬送させ、外筒チューブと内筒チューブの隙間に生理食塩水、輸液もしくは薬剤および／またはバイオポリマーの水溶液を搬送し、マイクロチューブの先端部において両者を混合させ噴霧する請求の範囲第 1 ないし 5 項のいずれかに記載の投与方法。
8. ガスで流動化する薬剤に徐放性をもたせ、薬効成分の放出を遅延させた請求の範囲第 1 ないし 7 項のいずれかに記載の投与方法。
9. 薬効成分の放出の遅延を、薬剤をマイクロカプセル化するか、噴霧造粒あるいは凍結乾燥造粒させることにより行う請求の範囲第 8 項に記載の投与方法。
10. 薬剤微細粉体の流動化、およびバイオポリマー微粒子粉体の流動化を別々の容器で行い、それぞれの微細粉体をマイクロチューブ内のガス流により搬送させ、該マイクロチューブの先端から目的部位へ噴霧させるにあたって、第一段階で薬剤微細粉体を噴霧し、次いで第二段階でバイオポリマーの微粒子を噴霧させて目的部位における薬剤成分層を被覆し、薬剤の目的部位以外への拡散、流出を防止した投与方法。
11. 2 種類のそれぞれ異なる成分を含有する容器をそれぞれマイクロチューブに直列的に接続し、該マイクロチューブの先端から目的部位へ噴霧させるにあたって、噴霧前半ではマイクロチューブ先端部近くに接続した容器中の成分が多く噴霧され、噴霧後半ではガス流入部側に接続した容器中の成分が多く噴霧され、各成分濃度がグラジエント的に変化して噴霧される薬剤の投与方法。
12. 水に溶解して粘稠性を示すかあるいは凝固する 2 種類のバイオポリマーを使用し、一方を微細粒子粉体とし他方を溶液状として、あるいはその両者を溶液状としてマイクロチューブ内をガスにより個別に搬送させ、該マイクロチューブの先端において両者が混合され目的部位に噴霧されるバイオポリマーの投与方法。

- 1 3. 2種類のバイオポリマーが、アニオン性バイオポリマーおよびカチオン性バイオポリマーの2種類のバイオポリマーである請求の範囲第12項に記載のバイオポリマーの投与方法。
- 1 4. バイオポリマーが、合成ポリマー、多糖類、ペプチド類、蛋白類である請求の範囲第12または13項に記載のバイオポリマーの投与方法。
- 5 1 5. マイクロチューブ内にさらに同軸状に2本のキャピラリーチューブを設け、フィブリノーゲン単独あるいは他の凝固因子との配合液を一方のキャピラリーチューブから、トロンビン単独あるいは塩化カルシウムとの配合溶液を他方のキャピラリーチューブからマイクロチューブ内のガス流中に射出させ、双方の
- 10 溶液を混合しながら、該マイクロチューブ先端から目的部位へスプレーすることを特徴とする創傷面の止血、シールを行うための薬剤の投与方法。
- 1 6. フィブリノーゲンを主成分とする粉末の単独もしくはそれとバイオポリマーとの混合微細粉体と、トロンビンを主成分とする水溶液を用い、請求の範囲だい15項に記載の方法により目的部位へスプレーすることを特徴とする創傷
- 15 面の止血、シールを行うための薬剤の投与方法。
- 1 7. 薬剤をバイオポリマーとクローン力、水素結合力、疎水性結合力からなる分子間相互作用により溶液中で結合させ、乾燥後に低温で粉碎し、徐放性を有する薬剤として請求の範囲第1ないし16項のいずれかに記載の投与方法に使用する流動化マトリックス微粒子粉体。
- 20 1 8. 請求の範囲第17項に記載の薬剤と、バイオポリマーのマトリックス微粒子粉体に対して反対のイオン電荷を有するバイオポリマーを微粒子粉体状態もしくは溶液状態で該マイクロチューブ先端から目的部位へスプレー創傷面の止血、シールを行うための薬剤の投与方法。
- 25 1 9. バイオポリマーが骨セメントあるいは人工骨補填物であるリン酸カルシウム系粉末、ハイドロキシアパタイト系粉末またはガラス系材料の粉末であり、リン酸カルシウム系粉末またはハイドロキシアパタイト系粉末と液剤の混合溶液、あるいはガラス系材料と酸性水溶液の混合溶液を該マイクロチューブ先端

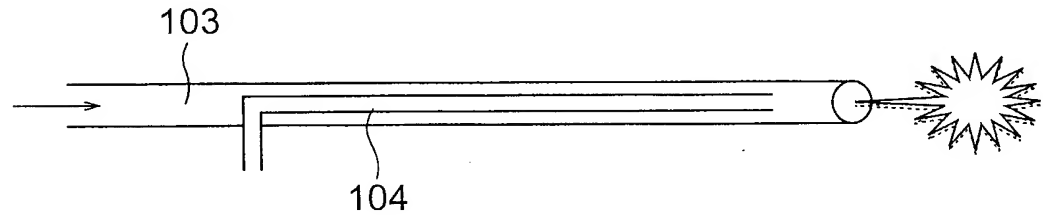
から噴霧し、目的部位で代用骨を成形させるための請求の範囲第 2 ないし 7 項のいずれかに記載の投与方法。

1/3

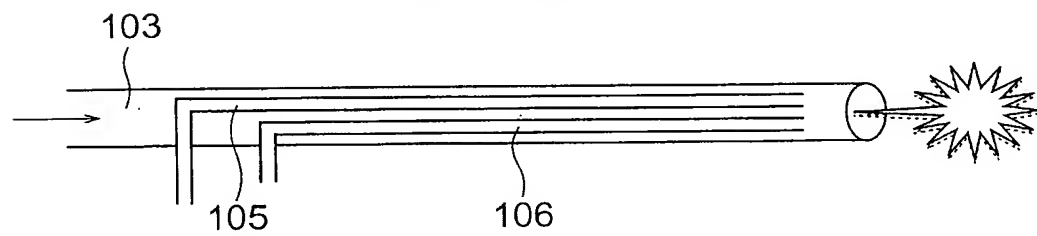
第 1 図



第 2 図

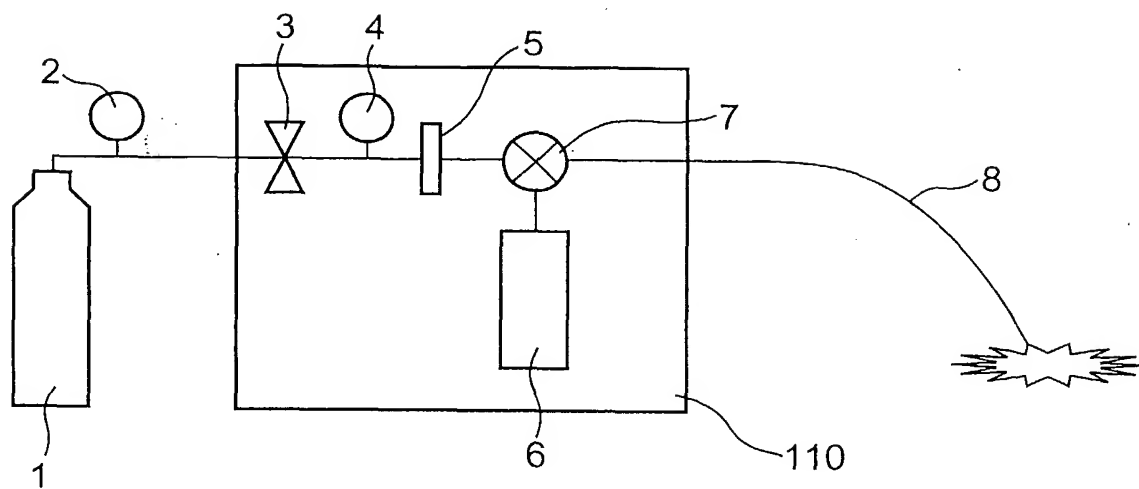


第 3 図

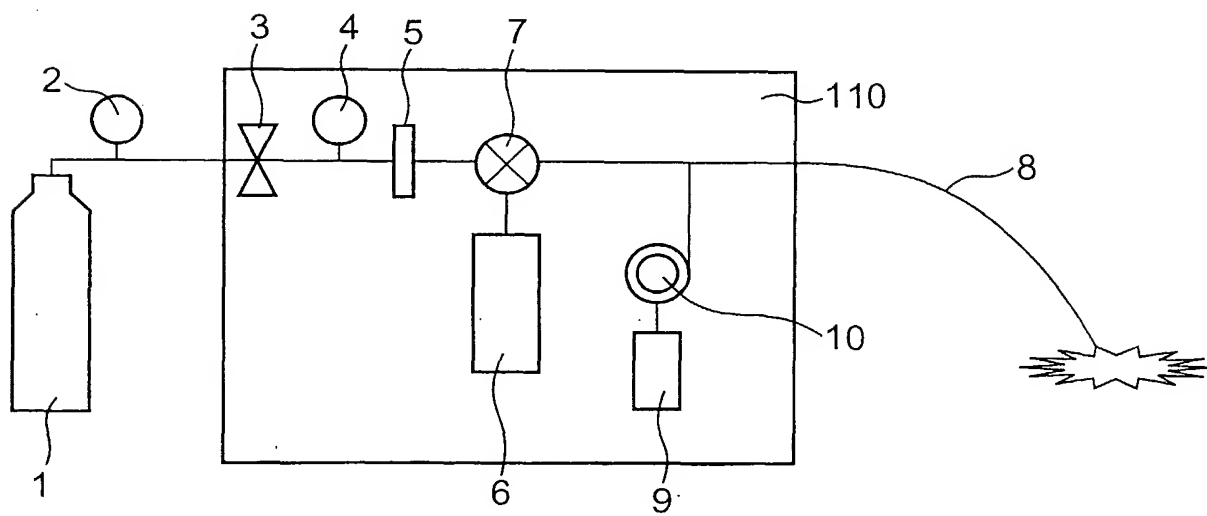


2/3

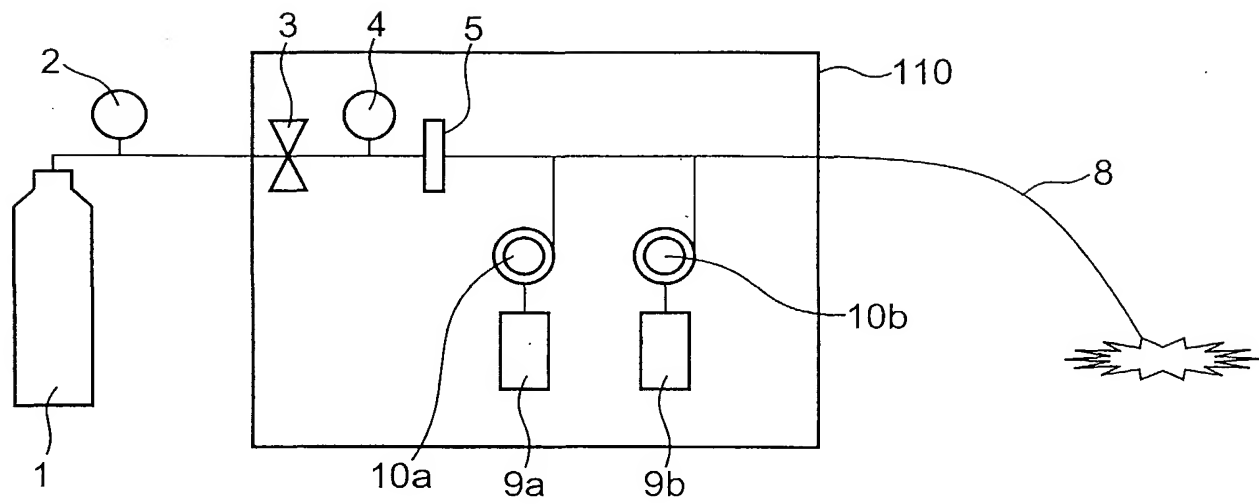
第4図



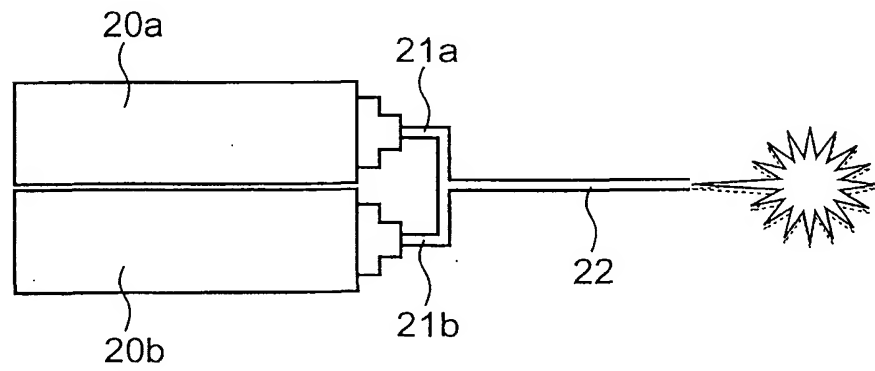
第5図



第 6 図



第 7 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61B17/11

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61B17/11, A61J3/02, A61M11/00-11/08, A61M13/00,
A61M15/00-15/08, A61M35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/22427 A1 (AMGEN INC.), 13 October, 1994 (13.10.94), Page 12, line 17 to page 15, line 4; page 16, line 25 to page 17, line 36; page 19, lines 22 to 25; Figs. 1, 2 & JP 8-503873 A	17
Y	WO 98/31414 A1 (ASTRA AB.), 23 July, 1998 (23.07.98), Page 2, line 20 to page 3, line 8; Fig. 1 & US 6203519 B1 & JP 2001-512331 A	17
Y	WO 96/32978 A1 (DURA PHARMACEUTICALS, INC.), 24 October, 1996 (24.10.96), Page 7, line 30 to page 8, line 15; Fig. 4 & US 5645051 A & JP 11-503645 A	17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 May, 2003 (16.05.03)

Date of mailing of the international search report
03 June, 2003 (03.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01693

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-16, 18-19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 1 to 16 and 18 to 19 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01693

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））		
Int. Cl ⁷ A61B17/11		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））		
Int. Cl ⁷ A61B17/11, A61J3/02, A61M11/00-11/08, A61M13/00, A61M15/00-15/08, A61M35/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1922-1996年		
日本国公開実用新案公報 1971-2003年		
日本国登録実用新案公報 1994-2003年		
日本国実用新案登録公報 1996-2003年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 94/22427 A1 (AMGEN INC.) 1994. 10. 13 第12頁第17行-第15頁第4行, 第16頁第25行-第17 頁第36行, 第19頁第22-25行, 第1, 2図 & JP 8-503873 A	17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー		
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献		
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの		
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの		
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの		
「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
16. 05. 03	03.06.03	
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	3E 3112
日本国特許庁（ISA/J P）	門前 浩一	
郵便番号100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101 内線 3345	

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-16, 18-19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 1-16, 18-19 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。